



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Cardiologia

**Projeto de investigação: A variação da difusão do monóxido de carbono em doentes com insuficiência cardíaca submetidos a um programa de reabilitação cardiovascular – estudo piloto.**

Júlia Machado Ribeiro

---

**JULHO'2018**



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Cardiologia

**Projeto de investigação: A variação da difusão do monóxido de carbono em doentes com insuficiência cardíaca submetidos a um programa de reabilitação cardiovascular – estudo piloto.**

Júlia Machado Ribeiro

**Orientado por:**

Dr. Machado Rodrigues

---

**JULHO'2018**

## RESUMO

**Introdução:** A insuficiência cardíaca (IC) induz alterações centrais e periféricas que condicionam dispneia de esforço. Esta pode ser parcialmente explicada pela diminuição da capacidade de difusão da membrana alvéolo-capilar, medida pela capacidade de difusão do monóxido de carbono ( $DL_{CO}$ ). O exercício físico e a reabilitação cardiovascular (RCV) têm indicação no tratamento da IC. Guazzi *et al.* verificaram em doentes com IC uma melhoria significativa da capacidade de difusão da membrana alvéolo-capilar após um programa de exercício físico. O nosso objetivo é verificar se existe variação da  $DL_{CO}$  em doentes com IC após um programa de RCV, que integra uma abordagem multidisciplinar e não apenas o treino de exercício. **Métodos:** Doentes com IC serão submetidos a um programa de RCV hospitalar de fase II no Centro Universitário de Reabilitação Cardiovascular do Centro Hospitalar Lisboa Norte, polo Hospital Pulido Valente, durante três meses que inclui três sessões de reabilitação por semana, cada uma com uma hora de reeducação funcional respiratória e uma hora de treino de exercício. Serão realizadas duas avaliações, antes (M0) e depois (M1) da RCV. **Resultados previstos pós-RCV:** Esperamos que não existam alterações na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, um aumento do  $\dot{V}O_2$  pico (entre 6-20%), do pulso de  $O_2$  (cerca de 13%), um atraso do limiar anaeróbio, uma diminuição do valor da  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope (entre 6-23%). Prevemos um aumento significativo da  $DL_{CO}$  e do coeficiente de transferência do monóxido de carbono ( $DL_{CO}/\dot{V}A$ ) (entre 16-25%).

**Palavras-chave:** Reabilitação cardiovascular; capacidade de difusão do monóxido de carbono; insuficiência cardíaca.

## ABSTRACT

**Purpose:** Heart failure (HF) is characterized by central and peripheral modifications, which induce exercise dyspnoea. This can be partially explained by the impairment in alveolar-capillary diffusing capacity that can be measured by the diffusion lung capacity for carbon monoxide ( $DL_{CO}$ ). Exercise training and cardiac rehabilitation (CR) are recommended in HF. Guazzi *et al.* found a significant improvement in alveolar-capillary diffusing capacity after an exercise training program in HF. Our goal is to verify the variation in the  $DL_{CO}$  in HF patients after a CR program, a multidisciplinary approach that goes beyond exercise training. **Methods:** Patients with HF will undergo a phase II CR program in Centro Universitário de Reabilitação Cardiovascular do Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital Pulido Valente pole during three months that includes three rehabilitation sessions per week, each one composed by one hour of functional respiratory rehabilitation and one hour of exercise training. Two evaluations will be performed before (M0) and after (M1) the program. **Predicted Results post-CR:** We expect no changes in left ventricular ejection fraction, an increase in peak  $\dot{V}O_2$  (of 6 to 20%) and  $O_2$  pulse (around 13%), a delay in the anaerobic threshold and a reduction in the  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope (of 6 to 23%). We predict a significant increase in  $DL_{CO}$  and in the carbon monoxide transfer coefficient ( $DL_{CO}/\dot{V}A$ ) (of 16 to 25%).

**Keywords:** cardiac rehabilitation, diffusing lung capacity for carbon monoxide, heart failure.

**O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.**

## Índice

ABREVIATURAS .....	1
1 INTRODUÇÃO .....	3
1.1 Objetivos .....	4
1.2 Hipóteses .....	5
2 CONFLITOS DE INTERESSE .....	5
3 MÉTODOS .....	5
3.1 Desenho do estudo .....	5
3.2 Participantes .....	6
3.3 Reeducação funcional respiratória .....	6
3.4 Treino de exercício .....	7
3.5 Teste de marcha de 6 minutos .....	8
3.6 Ecocardiograma .....	8
3.7 Prova de esforço cardiorrespiratória .....	8
3.8 Provas de função respiratória .....	9
3.9 Estatística .....	10
4 RESULTADOS PREVISTOS .....	10
4.1 Resultados pré-programa de reabilitação .....	10
4.2 Resultados após programa de reabilitação .....	11
4.3 Estudo piloto .....	12
5 IMPLICAÇÕES ÉTICAS .....	12
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	13
7 AGRADECIMENTOS .....	14
8 ANEXOS .....	15
8.1 Folheto informativo .....	15
8.2 Consentimento informado .....	16
9 BIBLIOGRAFIA .....	19

## ABREVIATURAS

CDI	Cardiodesfibrilhador implantável
CO	Monóxido de carbono
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
DL <sub>CO</sub>	Capacidade de difusão do monóxido de carbono
DL <sub>COc</sub>	Capacidade de difusão do monóxido de carbono corrigida para o valor de hemoglobina
DL <sub>CO</sub> /VA	Coeficiente de transferência do monóxido de carbono
DL <sub>COc</sub> /VA	Coeficiente de transferência do monóxido de carbono corrigido para o valor de hemoglobina
Dm	Condutância da membrana alvéolo-capilar
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência cardíaca
FC pico	Frequência cardíaca de pico
FEV <sub>1</sub>	Volume expiratório máximo no 1º segundo
FEV <sub>1</sub> /FVC	Rácio volume expiratório máximo no 1º segundo/capacidade vital forçada
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FRC	Capacidade residual funcional
FVC	Capacidade vital forçada
IC	Insuficiência cardíaca
ICF <sub>Er</sub>	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
O <sub>2</sub>	Oxigénio
PA	Pressão arterial
PaCO <sub>2</sub>	Pressão de CO <sub>2</sub> no sangue arterial
PECR	Prova de esforço cardiorrespiratória

PFR	Provas de função respiratória
PSAP	Pressão sistólica na artéria pulmonar
QALY	<i>Quality adjusted life-years</i> / Anos de vida ajustados à qualidade
QR	Quociente respiratório
Raw	Resistência das vias aéreas
RC	Reserva cardíaca
RCV	Reabilitação cardiovascular
RV	Volume residual
SpO <sub>2</sub>	Saturação periférica de O <sub>2</sub>
T6M	Teste de marcha de 6 minutos
TAPSE	Excursão sistólica do plano do anel tricúspide
TENS	<i>Transcutaneous electrical nerve stimulation</i> / Estimulação nervosa elétrica transcutânea
TLC	Capacidade pulmonar total
VA	Volume alveolar
Vc	Volume sanguíneo capilar pulmonar
$\dot{V}CO_2$	Produção de CO <sub>2</sub>
V <sub>D</sub> /V <sub>T</sub>	Ventilação de espaço morto
$\dot{V}E$	Ventilação
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	Equivalente ventilatório de CO <sub>2</sub>
$\dot{V}O_2$	Consumo de oxigénio
$\theta$ CO	Taxa de captação do monóxido de carbono pela hemoglobina

## 1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) afeta 4,3% da população portuguesa. <sup>(1)</sup> A sua fisiopatologia é multissistémica e engloba tanto alterações centrais (cardíacas e pulmonares) como periféricas. Inicialmente estabelece-se a disfunção ventricular esquerda. Posteriormente, a diminuição do débito cardíaco e a distensão das cavidades cardíacas induzem respostas autonómicas (ativação simpática, supressão parassimpática) e hormonais (ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, ativação de vias inflamatórias, aumento da síntese de péptidos natriuréticos, de hormona antidiurética e de endotelina) que permitem uma compensação hemodinâmica inicial. A longo prazo, a manutenção da sobrecarga hemodinâmica e da ativação neuro-hormonal leva a alterações sistémicas: nos músculos periféricos passam a predominar as fibras rápidas com perda de fibras oxidativas (tipo I e IIa); o endotélio perde capacidade de vasodilatação, ocorrendo vasoconstrição generalizada; estabelece-se um estado inflamatório crónico; há sobreativação de quimio e ergorreflexos; a estrutura e fisiologia pulmonares modificam-se. Estas alterações tornam o organismo menos preparado para responder ao esforço, ocorrendo fadiga muscular e dispneia precoces que condicionam intolerância ao exercício. <sup>(2)</sup>

A dispneia de esforço durante o exercício na IC deve-se à ineficiência respiratória, que pode ser medida pela  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope. Esta variável representa o aumento da ventilação em resposta ao aumento da produção metabólica de  $CO_2$ . A ventilação ( $\dot{V}E$ ) pode ser expressa matematicamente pela equação alveolar modificada (ver equação 1), da qual se pode inferir que o aumento do equivalente respiratório de  $CO_2$  ( $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ ) depende do *set point* definido para a pressão de  $CO_2$  no sangue arterial ( $PaCO_2$ ) e da ventilação de espaço morto ( $V_D/V_T$ ). <sup>(3)</sup> Quando há eficiência das trocas gasosas durante o exercício a ventilação aumenta de acordo com aumento da perfusão pulmonar, ocorre uma diminuição do  $V_D/V_T$  e não há alterações da  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope. Quando há ineficiência ventilatória é necessário um aumento excessivo da ventilação para uma dada produção de  $CO_2$ , que se traduz num aumento do  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope. Diversos mecanismos explicam este aumento: alterações a nível da ventilação-perfusão, nos músculos respiratórios e periféricos, no endotélio, na sensibilidade de quimio, baro e ergorreceptores, bem como alterações na capacidade de difusão da membrana alvéolo-capilar. <sup>(4-6)</sup> Um valor de  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope aumentado está relacionado com maior mortalidade e mais hospitalizações. <sup>(6)</sup>

$$\dot{V}E = \left[ \frac{863}{PaCO_2 \cdot (1 - V_D/V_T)} \right] \cdot \dot{V}CO_2 \Leftrightarrow \dot{V}E/\dot{V}CO_2 = \left[ \frac{863}{PaCO_2 \cdot (1 - V_D/V_T)} \right]$$

Equação 1.  $\dot{V}E$  – ventilação;  $PaCO_2$  – pressão de  $CO_2$  no sangue arterial;  $V_D/V_T$  – ventilação de espaço morto;  $\dot{V}CO_2$  – produção de  $CO_2$ .

A lesão da membrana alvéolo-capilar contribui para a diminuição da capacidade de difusão da membrana alvéolo-capilar nos doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), que pode ser constatada pela diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono ( $DL_{CO}$ ).<sup>(5,7-9)</sup> A  $DL_{CO}$  depende da condutância da membrana alvéolo-capilar ( $D_m$ ), do volume sanguíneo capilar pulmonar ( $V_c$ ) e da taxa de captação do monóxido de carbono pela hemoglobina ( $\theta CO$ ).<sup>(10)</sup> Uma menor  $DL_{CO}$  está relacionada com uma menor classe funcional *New York Heart Association* (NYHA) e menor capacidade aeróbia (menor  $\dot{V}O_2$  pico).<sup>(11-13)</sup> Poderá também afetar negativamente o prognóstico dos doentes.<sup>(14)</sup>

O exercício físico faz parte do tratamento da IC, tendo indicação nesta patologia e na doença coronária (classe I-A).<sup>(15-18)</sup> Pode ser feito isoladamente ou no contexto de um programa de reabilitação cardiovascular (RCV) que integra uma equipa interdisciplinar formada por médicos, fisioterapeutas, fisiologistas do exercício, nutricionistas, psicólogos, enfermeiros e assistentes sociais e que inclui avaliação clínica, exercício físico, aconselhamento nutricional e psicossocial.<sup>(19-21)</sup> A mais recente meta-análise da *Cochrane* comprovou uma redução da mortalidade e de internamentos e uma melhoria na qualidade de vida dos doentes integrados neste tipo de programas. Além disso a RCV pode ser uma forma terapêutica de utilização sustentável de recursos (custo-efetiva) em termos de ganhos na qualidade de vida (*quality adjusted life years* – QALY) e em aumento da esperança de vida (*life-years saved* – anos de vida poupados).<sup>(20,22)</sup>

Foi feita uma pesquisa com as MeSH “*heart failure*”, “*pulmonary diffusing capacity*” e “*cardiac rehabilitation*” que selecionou dois estudos que não incluíam intervenção. De seguida cruzaram-se as MeSH “*heart failure*”, “*pulmonary diffusing capacity*” e “*exercise*” obtendo-se 58 artigos. Destes, apenas um utilizou o exercício como intervenção. Guazzi *et al.*, em 2004, verificaram num estudo caso-controlo uma melhoria significativa da capacidade de difusão da membrana alvéolo-capilar ( $DL_{CO}$  e  $D_m$ ), após um programa de exercício físico em doentes com IC.<sup>(4)</sup>

## 1.1 OBJETIVOS

O objetivo principal da investigação é determinar a variação da  $DL_{CO}$  em doentes com ICFEr submetidos a um programa de RCV durante três meses.

Dado tratar-se de um estudo piloto, pretende-se também testar o protocolo de investigação e os instrumentos de colheita de dados, tendo em vista a preparação de um estudo de maior dimensão.



## 1.2 HIPÓTESES

Foram colocadas as seguintes hipóteses:

H0:  $DL_{CO}$  em doentes com ICFeR após um programa de RCV é **igual** à  $DL_{CO}$  em doentes com ICFeR antes de um programa de RCV.

H1:  $DL_{CO}$  em doentes com ICFeR após um programa de RCV é **superior** à  $DL_{CO}$  em doentes com ICFeR antes de um programa de RCV.

## 2 CONFLITOS DE INTERESSE

Não tenho conflitos de interesse a declarar.

## 3 MÉTODOS

### 3.1 DESENHO DO ESTUDO

Doentes assistidos no Centro Universitário de Reabilitação Cardiovascular do Centro Hospitalar Lisboa Norte, polo Hospital Pulido Valente, serão recrutados para um estudo observacional. Durante três meses serão submetidos a um programa de RCV hospitalar de fase II que contempla três sessões de reabilitação por semana. Cada sessão é composta por uma hora de técnicas de reeducação funcional respiratória e uma hora de treino de exercício. Ao longo do programa de reabilitação os participantes serão acompanhados por um cardiologista, fisiatras, nutricionista, psicóloga, enfermeiros, técnicos de cardiopneumologia, fisioterapeutas, fisiologistas do exercício e assistentes sociais.

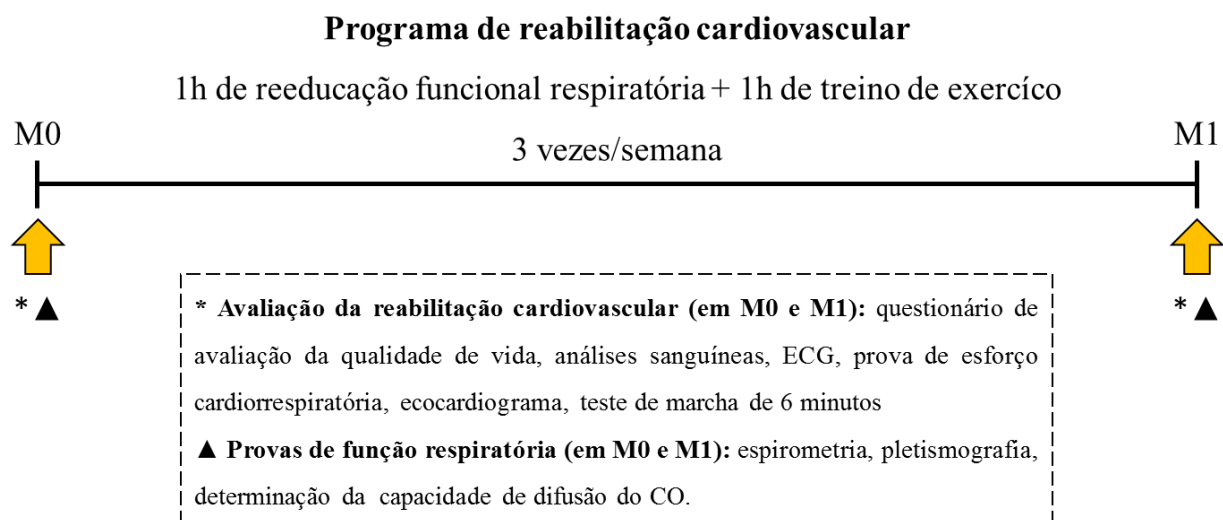


Figura 1. Desenho do estudo

Serão realizadas duas avaliações, antes (M0) e depois (M1) do programa, que incluirão a recolha das seguintes variáveis (Figura 1):

- Questionário de avaliação da qualidade de vida (Versão validada em Português do *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*);<sup>(23)</sup>
- Clínica: idade, altura, peso, duração dos sintomas, classe NYHA, história tabágica, pressão arterial (PA), terapêutica em curso, teste de marcha de 6 minutos (T6M);
- Laboratoriais: hemograma, glicémia (em doentes diabéticos: HbA1c e microalbuminúria), colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, TSH, T4L, AST, ALT, ureia, creatinina, ionograma, testosterona (apenas nos homens), vitamina D, NT-proBNP;
- Outros exames complementares de diagnóstico: ecocardiograma, eletrocardiograma (ECG), prova de esforço cardiorrespiratória (PECR) e provas de função respiratória (PFR) – espirometria, pletismografia, capacidade de difusão do CO.

Será também realizado um Holter 24h na avaliação inicial, mas apenas no contexto da habitual avaliação do programa de RCV.

### 3.2 PARTICIPANTES

Dado tratar-se de um estudo piloto, prevê-se a inclusão de 5 participantes. **Critérios de inclusão:** doentes com IC sistólica, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) inferior a 40%, de causa isquémica (enfarte agudo do miocárdio prévio ou angor; tratados ou não por angioplastia, fibrinólise ou bypass das artérias coronárias), classe NYHA II ou III, sem alterações da terapêutica de base ao longo da RCV, que podem ou não ser portadores de *pacemaker* ou CDI, desde que a estimulação ventricular mediada pelo *pacemaker* seja inferior a 40%. **Critérios de exclusão:** fumadores ou ex-fumadores há menos de seis meses, doença valvular ou pericárdica, cardiomiopatia infiltrativa, hipertrófica ou restritiva, hipertensão arterial pulmonar primária, fibrilhação auricular permanente, patologia pulmonar primária, patologia músculo-esquelética que impossibilite a reabilitação e mais de 20% de ausências às sessões de RCV.

### 3.3 REEDUCAÇÃO FUNCIONAL RESPIRATÓRIA

A reeducação funcional respiratória será realizada por enfermeiros especialistas em enfermagem de reabilitação.<sup>(24)</sup> Uma sessão englobará as seguintes etapas:

- Consciencialização e controlo da respiração;
- Relaxamento;
- Respiração diafragmática inspirando pelo nariz e expirando com os lábios semicerrados;

- Reeducação abdominodiafragmática (global ou posterior e das hemicúpulas, flexão e extensão das articulações coxofemorais);
- Reeducação costal seletiva e global; podendo utilizar-se halteres, faixas elásticas em ambas e bastão;
- Reeducação ao esforço com treino das atividades de vida diárias;
- Consciencialização e correção da postura corporal.

São avaliados no início, durante e no final de cada sessão os sinais vitais bem como o grau de fadiga muscular/dispneia (escala Borg modificada).

### 3.4 TREINO DE EXERCÍCIO

As sessões terapêuticas de treino de exercício serão prescritas por médicas fisiatras e realizadas por fisioterapeutas. Em todas as sessões será feita monitorização dos seguintes parâmetros: dor, dispneia, fadiga muscular segundo a escala de Borg modificada; frequência cardíaca (FC); PA; ECG e saturação periférica de O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>) em doentes selecionados.

Durante três meses, o plano de cada sessão de exercício será o seguinte (Figura 2):

- Aquecimento: 5 min – 15 min;
- Treino aeróbio: 15 min – 45 min de intensidade progressiva (pedaleira, bicicleta, passeadeira, remo);
- Treino de força (após três semanas, na ausência de contraindicação): 10 min;
- Arrefecimento: 5 min – 10 min, incluindo alongamentos;
- TENS (*transcutaneous electrical nerve stimulation*): em doentes selecionados.

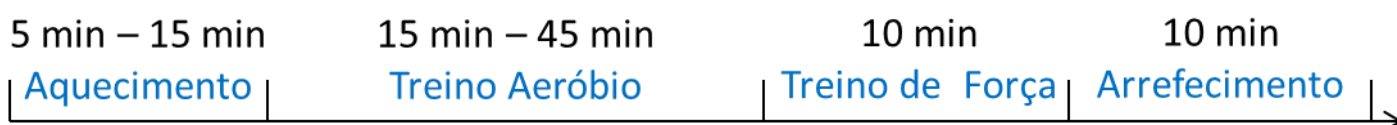


Figura 2 – Plano de uma sessão de exercício.

A intensidade inicial do treino aeróbio não deve ultrapassar a do primeiro limiar ventilatório (LV1) obtido na PECR durante a fase de adaptação (até 4 semanas).<sup>(25)</sup> A partir daqui, esta pode ser progressivamente aumentada até atingir 80% da intensidade máxima alcançada na PECR, tendo sempre em conta a tolerância do doente.<sup>(25,26)</sup> Caso o doente possua um CDI a FC de treino será no mínimo 20 bpm inferior à FC de intervenção do dispositivo.<sup>(26)</sup>

O exercício será suspenso se a PA diastólica for superior a 110 mmHg, se houver uma diminuição da PA sistólica superior a 10 mmHg, em caso de arritmia, um bloqueio

auriculoventricular de 2º ou 3º grau, alterações significativas no ECG; sintomas como dor precordial, dispneia e fadiga muscular intensa. <sup>(25)</sup>

**Nota:** a progressão da intensidade e a segurança ao longo do programa são uma constante que guia a equipa de reabilitação, pelo que as sessões de treino de cada doente são individualizadas.

### 3.5 TESTE DE MARCHA DE 6 MINUTOS

O T6M será realizado por técnicas de cardiopneumologia no corredor do serviço, ao longo de uma distância de 30 metros, existindo marcas a cada 5 metros ao longo do percurso. A distância percorrida será aferida por um odómetro. Serão recolhidas as seguintes variáveis pré e pós-prova: PA, FC, frequência respiratória, SpO<sub>2</sub>, sintomas como dor, dispneia e fadiga muscular segundo a escala de Borg modificada.

### 3.6 ECOCARDIOGRAMA

Serão feitas ecocardiografias no âmbito dos procedimentos habituais do programa de RCV, por cardiologistas e técnicos de cardiopneumologia, utilizando o ecógrafo General Electric Health Care, Vivid 7, Horten, Noruega.

Serão registadas as seguintes variáveis: dimensão das câmaras cardíacas, FEVE calculada pelo método Teich, excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE) e estimativa da pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP).

### 3.7 PROVA DE ESFORÇO CARDIORRESPIRATÓRIA

A PECR será feita numa bicicleta ergométrica com analisador de gases (*software*: Mortara X-Scribe electrocardiogram instrument Inc., Milwaukee, WI, EUA; bicicleta: Cardiowise Pirmasens, Alemanha; analisador de gases: Geratherm Respiratory, Bad Kissingen, Alemanha). Inicialmente será feita a calibração dos volumes e dos gases, usando o ar ambiente e uma mistura padrão de gases de calibração (16,7% O<sub>2</sub> e 5,7% CO<sub>2</sub>). Os doentes deverão ter feito a última refeição pelo menos uma hora e meia antes do teste e deverão ter tomado a sua medicação habitual. Seguidamente será feita uma espirometria. Será utilizado um protocolo de rampa, pretendendo-se uma duração do teste de 8-12 minutos. Para o cálculo do incremento da carga por minuto será aplicada a fórmula de Pretto *et al.*, que utiliza o FEV<sub>1</sub> obtido na espirometria. <sup>(27)</sup> O teste decorrerá da seguinte forma: após 2 minutos de repouso e 2 minutos a pedalar sem carga, os doentes serão encorajados a pedalar a 50-60 rotações por minuto (rpm) até à intensidade máxima tolerada, definida por intolerância ao esforço, fadiga muscular dos membros inferiores ou dispneia. Quando esta for atingida será iniciada a fase de

recuperação (2 minutos a pedalar sem carga a 50 rpm, seguidos de 4 minutos de repouso). Considerar-se-á o  $\dot{V}O_2$  pico atingido nos últimos 20-30 segundos de exercício e o limiar anaeróbio será estimado pelo método *V-slope*. Considera-se que o teste é máximo quando ocorre um *plateau* de  $\dot{V}O_2$ , quando a FC é superior a 90% da frequência cardíaca máxima teórica (FCMT) e quando quociente respiratório (QR) superior a 1,1. <sup>(25,28,29)</sup>

A prova será interrompida caso o doente o deseje, em caso de dor torácica, palidez, cianose, alterações neurológicas (p.ex. ataxia, sensação de lipotimia), dispneia, câibras ou claudicação; alterações do ECG (depressão do segmento ST superior a 2 mm ou elevação superior a 1 mm, alteração do eixo cardíaco, alterações do QRS, alterações da condução auriculoventricular, arritmias); queda da PA pelo menos 10 mmHg com o aumento da carga, PA sistólica superior a 250 mmHg e diastólica superior a 115 mmHg. <sup>(25)</sup>

Serão recolhidas as seguintes variáveis: consumo de oxigénio no pico máximo de esforço ( $\dot{V}O_2$  pico), bem como a frequência cardíaca pico (FC pico) e a potência desse momento (*watts*), pulso de  $O_2$ , limiar anaeróbio, quociente respiratório (QR),  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  *slope* e duração do teste.

### 3.8 PROVAS DE FUNÇÃO RESPIRATÓRIA

As PFR serão efetuadas por técnicos de cardiopneumologia, na Unidade de Fisiopatologia Respiratória, seguindo as recomendações da *American Thoracic Society* e *European Respiratory Society* de 2005 para a espirometria e para a pletismografia e de 2017 para a  $DL_{CO}$  em relação a equipamentos, calibração, procedimentos e critérios de qualidade dos testes, nomeadamente de aceitabilidade e de reprodutibilidade. <sup>(30–32)</sup> Os indivíduos não deverão consumir café, chá, chocolate e derivados, álcool e tabaco, nem realizar qualquer tipo de terapêutica inalatória na manhã que antecede a realização das PFR.

#### 3.8.1 ESPIROMETRIA

As avaliações da função respiratória serão feitas utilizando um pneumotacógrafo Jaeger. Utilizar-se-ão equações preditivas da Comunidade Europeia do Carvão e do Aço de 1983, utilizando para a sua obtenção os dados antropométricos e demográficos de cada indivíduo (altura, idade e género; peso e raça). Os parâmetros a avaliar serão o  $FEV_1$ , a capacidade vital forçada (FVC) e o rácio volume expiratório máximo no 1º segundo/capacidade vital forçada ( $FEV_1/FVC$ ).

### 3.8.2 PLETISMOGRAFIA

As determinações serão realizadas no pletismógrafo Jaeger, Masterscreen Body, Hoechberg, Alemanha. Obter-se-á a capacidade pulmonar total (TLC), o volume residual (RV), a capacidade residual funcional (FRC) e a resistência das vias aéreas (Raw).

### 3.8.3 DIFUSÃO DO CO

A medição da  $DL_{CO}$  será feita utilizando o método *single-breath* no módulo de difusão incorporado no pletismógrafo. Utilizar-se-á a seguinte mistura de gases: CO – 0,3%; CH<sub>4</sub> – 0,3%; C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> – 0,3%; N (restante). Serão realizadas duas medições com intervalos superiores a 4 minutos (utilizando-se a média de ambas) e a sua correção para o valor de hemoglobina do doente. Registrar-se-ão os valores de  $DL_{CO}$  e  $DL_{CO}/\dot{V}A$  bem como estes valores corrigidos para o valor de hemoglobina ( $DL_{COc}$  e  $DL_{COc}/\dot{V}A$ ).

Método *single-breath*: o doente está sentado confortavelmente e o procedimento é-lhe explicado e demonstrado. Após a colocação de uma mola nasal e da peça bucal o doente respira em volume corrente pelo menos durante 3 ciclos respiratórios. De seguida, efetua uma expiração máxima até ao volume residual, procede-se à abertura da válvula que liberta a mistura de gases e o doente inspira rapidamente até ao nível da capacidade pulmonar total (idealmente em menos de 2,5 segundos e com um volume superior a 90% da maior capacidade vital obtida nas PFR do doente). Mantém apneia durante 9 – 11 segundos e termina efetuando uma expiração rápida e completa, voltando à respiração em volume corrente.

## 3.9 ESTATÍSTICA

Os dados serão analisados no seguinte programa: *Statistical Package for the Social Sciences* (Version 24.0; SPSS, Chicago, USA). Verificar-se-á a normalidade da amostra através do teste de Shapiro Wilk, utilizando posteriormente um teste-t emparelhado ou teste de Wilcoxon-Mann-Whitney. Os dados serão expressos como média (desvio padrão), considerando-se significativo  $p < 0,05$ .

## 4 RESULTADOS PREVISTOS

### 4.1 RESULTADOS PRÉ-PROGRAMA DE REABILITAÇÃO

**T6M:** as distâncias obtidas na T6M em doentes com IC NYHA II-III encontram-se entre os 272-500 metros. <sup>(33,34)</sup>

**Ecocardiograma:** a FEVE estará reduzida (inferior a 40%). Em estudos que utilizaram doentes com ICFer a FEVE encontrava-se na ordem dos 25-35%. <sup>(4,14,34,35)</sup> É expectável não existir hipertensão pulmonar (PSAP superior 25 mmHg) nem anomalias na função sistólica do ventrículo direito (TAPSE superior a 15 mm). As dimensões do ventrículo esquerdo deverão estar aumentadas (diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo/altura superior a 74 mL/m<sup>2</sup> e 61 mL/m<sup>2</sup> em homens e mulheres, respetivamente). <sup>(36)</sup> As restantes câmaras cardíacas poderão estar normais.

**PECR:** esperamos que no pico da prova de esforço existam valores de  $\dot{V}O_2$  pico reduzidos (10-15 mL.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>) e valores de pulso de O<sub>2</sub> de cerca de 10 mL.batimento<sup>-1</sup>. <sup>(4,14,34,35,37)</sup> O valor da  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope deverá estar aumentado (superior a 30). <sup>(4,14,37)</sup>

**PFR: Espirometria:** alguns estudos demonstram diminuição do FEV<sub>1</sub> e da FVC na IC. Deste modo, os valores médios que esperamos de FEV<sub>1</sub> e FVC estarão entre os 66-93% e 91-93% do valor previsto. <sup>(4,14,35,38)</sup> A relação FEV<sub>1</sub>/FVC deverá manter-se normal. <sup>(5)</sup> **Pletismografia:** prevê-se não existirem alterações dos valores médios obtidos. A taxa de prevalência de um padrão restritivo na IC é de cerca de 5%, se considerarmos o limiar inferior do normal (LIN). <sup>(35)</sup> **Capacidade de difusão do CO:** esperamos que os valores médios de DL<sub>CO</sub> e DL<sub>CO</sub>/ $\dot{V}A$  se encontrem entre os 70-85% e os 75-100% dos valores teóricos previstos. <sup>(4,14,35,38)</sup> A taxa de prevalência para anomalias da difusão na IC é de cerca de 44%, se considerarmos o limiar inferior do normal. <sup>(35)</sup>

## 4.2 RESULTADOS APÓS PROGRAMA DE REABILITAÇÃO

**PA:** após um programa que incluía exercício físico é expectável que haja uma redução dos valores tensionais. <sup>(39)</sup>

**Treino de exercício:** esperamos que os doentes consigam atingir intensidades de exercício que se aproximem de 80% da intensidade máxima tolerada na PECR. <sup>(25,26)</sup>

**T6M:** podemos considerar uma melhoria clinicamente significativa caso haja um aumento de 40-45 metros nesta prova e uma deterioração clinicamente significativa caso haja uma redução superior a 43 metros. <sup>(40,41)</sup> Num estudo em doentes com IC submetidos a um protocolo de treino com duração de 3 meses mas com intensidades de exercício mais ligeiras que o nosso, os doentes melhoraram 46 metros no T6M. <sup>(42)</sup>

**Ecocardiograma:** é consensual que não existem diferenças significativas na FEVE após um programa de exercício aeróbio contínuo. <sup>(43)</sup> Pode esperar-se um aumento no volume sistólico. <sup>(4)</sup>



**PECR:** uma melhoria clinicamente significativa é considerada se houver um aumento de 10% no  $\dot{V}O_2$  pico. <sup>(34)</sup> Além disso, o aumento do  $\dot{V}O_2$  pico após um programa de treino de exercício depende da intensidade de treino atingida por cada doente. Uddin *et al.* demonstraram que cada 10% de aumento na intensidade de treino estava associado a um aumento de 1,0 mL/kg/min no  $\dot{V}O_2$  pico. <sup>(44)</sup> Em doentes com IC que completaram programas de exercício com semelhanças com o nosso houve um aumento do  $\dot{V}O_2$  pico (entre 6 a 20%), da duração da PECR (1,5-2,5 minutos), da potência aeróbia máxima e do pulso de  $O_2$  (cerca de 13%); um atraso do limiar anaeróbio, ou seja, a sua ocorrência num  $\dot{V}O_2$  superior (cerca de 20%) e uma diminuição do valor da  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope (entre 6 a 23%). <sup>(4,6,34,45,46)</sup>

**PFR:** Espirometria: estão demonstradas ligeiras melhorias da FEV<sub>1</sub> e FVC, embora não significativas. <sup>(47)</sup> Pletismografia: não são expectáveis alterações significativas dos volumes pulmonares estáticos e da Raw. Capacidade de difusão do CO: esperamos um aumento significativo da DLco e no DL<sub>CO</sub>/ $\dot{V}A$  na ordem dos 16-25%. <sup>(4)</sup>

#### 4.3 ESTUDO PILOTO

**Exequibilidade do estudo:** o estudo é exequível, sendo o tempo de execução do projeto o necessário para a inclusão de doentes.

**Recrutamento:** os participantes serão convidados a ingressar no estudo, sendo-lhes dado tempo para a tomada de decisão. Admite-se a recusa da participação no programa de RCV devido a insuficiência económica para pagamento de taxas moderadoras, transporte e estacionamento no hospital. Com a bolsa CHLN/FMUL 2017/2018 (n.º 20180002) as despesas correspondentes ao estacionamento no hospital serão colmatadas. O estudo por nós desenhado inclui apenas doentes com IC pós-cardiopatia isquémica, o que poderá limitar o recrutamento de doentes.

**Análise de resultados:** uma limitação do estudo é a ausência de meios que permitam distinguir a condutância da membrana alvéolo-capilar (Dm) do volume sanguíneo capilar pulmonar (Vc), duas parcelas importantes na análise da DL<sub>CO</sub>.

### 5 IMPLICAÇÕES ÉTICAS

Os dados serão anónimos, confidenciais e de uso exclusivo para o presente estudo. A apresentação dos resultados quer na forma comunicada quer na forma escrita nunca será feita com identificação individual.



Caso não seja isento, o doente terá de suportar as taxas moderadoras inerentes ao programa de reabilitação, num total de 238 euros, segundo a Portaria n.º 234/2015, de 7 de agosto de 2015. Não haverá reembolso de deslocações. Dado que a  $DL_{CO}$  e a pletismografia não são realizadas por rotina no programa de RCV, quando o doente não é isento será o investigador a suportar os custos destes exames, usufruindo da bolsa CHLN/FMUL 2017/2018 (n.º 20180002).

Uma revisão da *Cochrane* revelou não haver evidência que um programa de exercício aumente o risco de mortalidade em doentes com IC crónica (NYHA I-III) quer a curto quer a longo prazo. <sup>(22)</sup> Os riscos das provas de função respiratória, da prova de esforço e do programa de reabilitação cardiovasculares serão identificados e minimizados.

O estudo mereceu parecer favorável da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina de Lisboa (Processo n.º 214/17).

Serão entregues aos doentes um folheto informativo (Anexo I) sobre o projeto e o consentimento informado (Anexo II).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo por nós desenhado tem potencial para ser posto em prática, com resultados positivos.

O alargamento dos critérios de inclusão a outras entidades nosológicas poderá facilitar o recrutamento de um maior número de doentes. Para este tipo de estudo ser exequível seria importante a isenção dos doentes em pelo menos parte dos custos associados à RCV. A bolsa atribuída ao projeto permitirá suportar o custo do estacionamento no Hospital Pulido Valente.

A ausência de uma avaliação que distinga a condutância da membrana alvéolo-capilar ( $D_m$ ) do volume sanguíneo capilar pulmonar ( $V_c$ ), duas parcelas importantes na análise da  $DL_{CO}$  é uma limitação do estudo.

Apesar de tudo, a elaboração deste projeto permitiu-me aprender conteúdos de três áreas distintas (Cardiologia, Pneumologia e Exercício Físico) e possibilitou-me o contacto com uma abordagem interdisciplinar e holística dos doentes.

## 7 AGRADECIMENTOS

Um especial agradecimento aos meus orientadores: Dr. Machado Rodrigues e Prof. Dr.<sup>a</sup> Fátima Rodrigues, não apenas pela ajuda no desenvolvimento do projeto mas também pelo seu incentivo, exemplo e energia positiva.

Aos diretores dos serviços onde o projeto foi realizado:

Prof. Doutor Fausto Pinto (Serviço de Cardiologia);

Prof.<sup>a</sup>. Doutora Cristina Bárbara (Serviço de Pneumologia).

Um grande agradecimento a todos os profissionais de saúde e do exercício envolvidos na reabilitação cardiovascular no Centro Universitário de Reabilitação Cardiovascular do Centro Hospitalar Lisboa Norte – Pólo HPV e no CRECUL (Centro de Reabilitação Cardíaca da Universidade de Lisboa):

**Fase II** (Hospital Pulido Valente): às fisiatras Dr.<sup>a</sup> Sandra Miguel e Dr.<sup>a</sup> Olga Santos; às enfermeiras Ana Luísa Correia, Fátima Salazar e Sílvia Fiúza; à psicóloga Mariana Cordeiro Ferreira; à nutricionista Sandra Pereira; às fisioterapeutas Graça Araújo, Marta Ramalhinho e Daniela Moraes; às técnicas de cardiopneumologia Liliana Raposo e Paula Sousa; à secretária Paula Pinto.

**Fase III** (CRECUL): à Prof.<sup>a</sup>. Helena Santa-Clara; aos fisiologistas do exercício Rita Pinto e Vítor Angarten um especial agradecimento pela sua amizade, incentivo e gosto pelo ensino; às estagiárias Madalena Pires, Mariana Borges, Rafaela Netas.

À bibliotecária Sofia Amador, pela sua ajuda incondicional, e à bioestatista Mónica Eusébio.

O trabalho e a partilha de conhecimento com todas as pessoas envolvidas na reabilitação cardiovascular foi um marco crucial na minha formação profissional e pessoal. Sobre tudo porque, como dizia a minha bisavó, *“todos é que sabem tudo”*.

## 8.1 FOLHETO INFORMATIVO



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

## FOLHETO INFORMATIVO

A variação da difusão do monóxido de carbono  
em doentes com insuficiência cardíaca

submetidos a um programa de reabilitação cardiovascular – estudo piloto.



### Quem realizará o estudo?

O estudo será realizado por Júlia Ribeiro, estudante do 6º ano de Medicina, no âmbito do Trabalho de Final de Mestrado da Faculdade de Medicina de Lisboa, com orientação dos médicos Dr. Machado Rodrigues (Cardiologia) e Prof. Doutora Fátima Rodrigues (Pneumologia).

### Onde será realizado o estudo?

No Hospital Pulido Valente: no Centro Universitário de Reabilitação Cardiovascular do Centro Hospitalar Lisboa Norte e na Unidade de Fisiopatologia Respiratória do Serviço de Pneumologia.

Morada: Alameda das Linhas de Torres,  
117 1769-001 Lisboa, Portugal  
Telefone de contacto: 217 548 000  
Web: <http://www.chln.pt/>

### Qual o objetivo do estudo?

O objetivo do estudo é determinar se existem alterações na difusão do CO após um programa de reabilitação cardiovascular.

### Como decorrerá? (Figura 1)

Para a realização do estudo irão ser recolhidos os dados do seu processo, correspondentes aos momentos pré e pós-programa de fase 2 de reabilitação cardiovascular.

### Cuidados a ter:

- **Antes da prova de esforço:**
  - Alimentar-se 1h30 antes da realização do teste;
  - Não esquecer a toma da medicação habitual.
- **Antes das provas de função respiratória** (realizadas na Unidade de Fisiopatologia Respiratória do Serviço de Pneumologia):
  - Não beber café, chá ou álcool nem comer chocolate (ou alimentos que contenham chocolate) no dia dos testes;
  - Não esquecer a toma da medicação habitual;
  - Evitar estar ao pé de quem fume antes da realização dos testes.

### Onde obter mais informação?

Na cópia do consentimento informado, que assinará antes do início do estudo. Para qualquer dúvida adicional poderá contactar a investigadora principal.

**Investigadora Principal: Júlia Machado Ribeiro**

Telemóvel: 915156907

E-mail: [jr9@campus.ul.pt](mailto:jr9@campus.ul.pt)

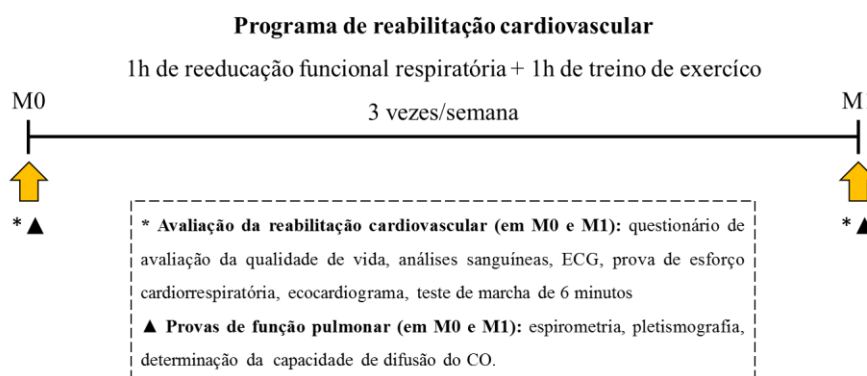


Figura 3. Desenho do estudo

## 8.2 CONSENTIMENTO INFORMADO



### CONSENTIMENTO INFORMADO, LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM INVESTIGAÇÃO de acordo com a Declaração de Helsínquia e a Convenção de Oviedo

Por favor, leia com atenção a seguinte informação. Se achar que algo está incorreto ou que não está claro, não hesite em solicitar mais informações. Se concorda com a proposta que lhe foi feita, queira assinar este documento.

**Título do estudo:** A variação da difusão do monóxido de carbono em doentes com insuficiência cardíaca submetidos a um programa de reabilitação cardiovascular – estudo piloto.

**Enquadramento:** Todos os procedimentos serão realizados no Centro Universitário de Reabilitação Cardiovascular, no Hospital Pulido Valente. O estudo será realizado no âmbito do Trabalho de Final de Mestrado da Faculdade de Medicina de Lisboa, com orientação dos médicos Dr. Machado Rodrigues (Cardiologia) e Prof. Doutora Fátima Rodrigues (Pneumologia).

**Explicação do estudo:** A reabilitação cardiovascular consiste numa abordagem multidisciplinar para o tratamento de doenças cardiovasculares que inclui avaliação médica, otimização terapêutica, aconselhamento nutricional, aconselhamento psicossocial e atividade física. Pretende-se uma melhoria da capacidade funcional bem como a promoção de um estilo de vida saudável e da adesão terapêutica dos doentes, tendo em vista o atraso da evolução da patologia cardiovascular. Diversos estudos e meta-análises comprovaram uma redução da mortalidade e de internamentos hospitalares em doentes inseridos neste tipo de programas. Atualmente a reabilitação cardiovascular tem indicação na insuficiência cardíaca e na doença coronária. Sabe-se que doentes insuficientes cardíacos têm alterações da função pulmonar, nomeadamente ao nível da membrana alvéolo-capilar. O objetivo do estudo é verificar se existe variação da difusão do monóxido de carbono em doentes com insuficiência cardíaca após um programa de RCV, que integra uma abordagem multidisciplinar e não apenas o treino de exercício.

Para a realização do estudo irão ser recolhidos os dados do seu processo, correspondentes aos momentos pré e pós-programa de fase 2 de reabilitação cardiovascular. Estes incluem:

- Clínicos: idade, altura, peso, duração dos sintomas, classe NYHA, história tabágica, pressão arterial, terapêutica em curso, teste de marcha de 6 minutos.
- Laboratoriais: hemograma, glicémia ( $\pm$  HbA1c  $\pm$  microalbuminúria – se diabéticos), colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, TSH, T4L, AST, ALT, ureia, creatinina, ionograma, testosterona, vitamina D, NT-proBNP.
- Outros exames complementares de diagnóstico: ecocardiograma, ECG, Holter 24h, provas de função respiratória (espirometria, pletismografia, capacidade de difusão do CO), prova de esforço cardiorrespiratória.
- Questionário de avaliação da qualidade de vida (Versão em Português do *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*).

O doente é controlo de si próprio.

Todos os procedimentos serão efetuados no Hospital Pulido Valente, no Centro de Reabilitação Cardiovascular do CHLN, e na Unidade de Fisiopatologia Respiratória do Serviço de Pneumologia.

**Confidencialidade e anonimato:** Os dados serão anónimos, confidenciais e de uso exclusivo para o presente estudo. A apresentação dos resultados quer na forma comunicada quer na forma escrita nunca será feita com identificação individual.

**Condições e financiamento:** É solicitada uma colaboração voluntária, após a compreensão do propósito da investigação, não existindo prejuízos caso não pretenda participar. Caso não seja isento, o doente terá de suportar as taxas moderadoras inerentes ao programa de reabilitação cardiovascular, nomeadamente:

Procedimento	Custo* (euros)
Análises:	
• Hemograma	0,50
• Glicémia	0,80
• ( $\pm$ HbA1c $\pm$ microalbuminúria – se diabéticos),	2,50
• Colesterol total, HDL, LDL	1
• Triglicéridos	0,60
• TSH, T4L	1,60
• AST, ALT,	0,40
• Ureia, creatinina, ionograma	2,80
• Testosterona	1,70
• (NT-proBNP – se insuficiência cardíaca)	5,70
Teste de marcha de 6 minutos.	3
Ecocardiograma	10
ECG	1,40
Holter 24H	8
Prova de esforço cardiorrespiratória com análise de consumo de gases	20
Espirometria	4
Custo do programa de reabilitação cardiovascular	144 (4/sessão)
Consulta de reabilitação cardíaca	7,50
Consulta de fisioterapia	7,50
Consulta de nutrição	7,50
Consulta de psicologia	7,50
<b>TOTAL</b>	<b>238</b>

\* segundo a Portaria n.º 234/2015, de 7 de agosto de 2015 (Diário da República, 1.ª série — N.º 153)

Dado que a DL<sub>CO</sub> e a pletismografia não são realizadas por rotina no programa de RCV, quando o doente não é isento será o investigador a suportar os custos estes exames, usufruindo da bolsa CHLN/FMUL 2017/2018 (n.º 20180002). Não haverá reembolso de deslocações.

O estudo mereceu parecer favorável da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina de Lisboa.

**Possíveis riscos da participação no estudo:** Os principais riscos das provas de função respiratória decorrem das grandes pressões geradas no tórax e do seu impacto nos órgãos torácicos/abdominais, de oscilações na pressão arterial, da expansão da parede torácica e dos pulmões e da transmissão de doenças. Porém estes riscos são vestigiais e decorrem sobretudo em doentes com instabilidade clínica recente. Não existe contraindicação formal para as mesmas se forem realizadas mais de um mês após um enfarte agudo do miocárdio.

Durante a prova de esforço existirá sempre um médico na sala e para garantir a segurança do doente será feita a monitorização dos seguintes parâmetros: dor torácica, dispneia, ECG, pressão arterial.

Durante o programa podem existir lesões músculo-esqueléticas, devido à prática de exercício físico. Porém, esta é implementada por fisioterapeutas, que explicam ao paciente como executar os exercícios e minimizar os riscos de lesão. Para minimizar o risco cardiovascular de uma sessão de exercício, todas as sessões de reabilitação serão efetuadas sob avaliação sintomática e de fadiga subjetiva (escala de Borg modificada), monitorização ECG contínua e de pressão arterial.

Ficamos extremamente gratos pela sua colaboração neste estudo, que contribui diretamente para uma melhoria do serviço prestado pelo Centro de Reabilitação Cardiovascular do Centro Hospitalar Lisboa Norte e para o desenvolvimento científico do mesmo. A investigação em unidades hospitalares potencia o rigor e atualização constante das mesmas, com consequentes benefícios para os doentes que aqui são assistidos.

Em caso de dúvidas ou necessidade de esclarecimentos, contactar a aluna responsável pelo projeto.

**Aluna responsável pelo projeto: Júlia Machado Ribeiro**

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Telemóvel: 915156907.

E-mail: jr9@campus.ul.pt

**Informações importantes**

**Instituição:** Centro Universitário de Reabilitação Cardiovascular do Centro Hospitalar Lisboa Norte – Pólo HPV

**Web:** <http://www.chln.pt>

**Morada:** Alameda das Linhas de Torres, 117 1769-001 Lisboa, Portugal

**Telefone de contacto:** 217 548 441

**E-mail:** ana.paula.pinto@chln.min-saude.pt

Certifico que expliquei ao participante os objetivos e condições de participação do estudo. Foi fornecida uma cópia deste formulário ao participante.

**Assinatura:**

---

Júlia Machado Ribeiro

Declaro ter lido (ou ter-me sido lido) e compreendido este documento, bem como as informações verbais que me foram fornecidas pela pessoa que acima assina. Foi-me garantida a possibilidade de, em qualquer altura, recusar participar neste estudo sem qualquer tipo de consequências. Desta forma, aceito participar neste estudo e permito a utilização dos dados que de forma voluntária forneço, confiando em que apenas serão utilizados para esta investigação e nas garantias de confidencialidade e anonimato que me são dadas pela investigadora. Foi-me fornecida uma cópia deste formulário.

Nome: ... ..

Assinatura: ... ..

Data: ...../...../.....

**ESTE DOCUMENTO É COMPOSTO DE 3 PÁGINAS E FEITO EM DUPLICADO:  
UMA VIA PARA A INVESTIGADORA, OUTRA PARA A PESSOA QUE CONSENTE**

## 9 BIBLIOGRAFIA

1. Fonseca C, Brás D, Araújo I, Ceia F. Insuficiência cardíaca em números: estimativas para o século XXI em Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2018;37(2):97-104. doi:10.1016/j.repc.2017.11.010.
2. Piepoli MF, Guazzi M, Boriani G, et al. Exercise intolerance in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(6):643-648. doi:10.1097/HJR.0b013e32833f3aa5.
3. Whipp BJ, Ward SA. Determinants and control of breathing during muscular exercise. *Br J Sport Med*. 1998;32:199-211.
4. Guazzi M, Reina G, Tumminello G, et al. Improvement of alveolar-capillary membrane diffusing capacity with exercise training in chronic heart failure. 2004:1866-1873. doi:10.1152/jappphysiol.00365.2004.
5. Smith AA, Cowburn PJ, Parker ME, et al. Impaired pulmonary diffusion during exercise in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1999;100(13):1406-1410.
6. Prado DML, Rocco EA, Silva AG, Rocco DF, Pacheco MT, Furlan V. Effect of exercise training on ventilatory efficiency in patients with heart disease: a review. *Brazilian J Med Biol Res*. 2016;49(7):1-10. doi:10.1590/1414-431X20165180.
7. Puri S, Baker BL, Oakley CM, Hughes JMB, Cleland JGF. Increased alveolar/capillary membrane resistance to gas transfer in patients with chronic heart failure. *Br Heart J*. 1994;72(2):140-144.
8. Siegel JL, Miller A, K. Brown L, DeLuca A, Teirstein AS. Pulmonary Diffusing Capacity in Left Ventricular Dysfunction. *Chest*. 1990;98:550-553. doi:10.1378/chest.98.3.550.
9. Guazzi M, Phillips SA, Arena R, Lavie CJ. Endothelial dysfunction and lung capillary injury in cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;57(5):454-462. doi:10.1016/j.pcad.2014.11.003.
10. Roughton FJ, Forster RE. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J Appl Physiol*. 1957;11(2).
11. Kraemer MD, Kubo SH, Rector TS, Brunsvold N, Bank AJ. Pulmonary and peripheral vascular factors are important determinants of peak exercise oxygen uptake in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(3):641-648. doi:10.1016/0735-1097(93)90096-J.
12. Puri S, Baker BL, Dutka DP, Oakley CM, Hughes JMB, Cleland JGF. Reduced Alveolar – Capillary Membrane Diffusing Capacity in Chronic. *Circulation*. 1995;91:2769:2774.

doi:<https://doi.org/10.1161/01.CIR.91.11.2769>.

13. Guazzi M, Marenzi G, Alimento M, Contini M, Agostoni P. Improvement of alveolar-capillary membrane diffusing capacity with enalapril in chronic heart failure and counteracting effect of aspirin. *Circulation*. 1997;95(7):1930-1936. doi:10.1152/japplphysiol.00365.2004.
14. Guazzi M, Pontone G, Brambilla R, Agostoni P, Rèina G. Alveolar-capillary membrane gas conductance: A novel prognostic indicator in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2002;23(6):467-476. doi:10.1053/euhj.2001.2803.
15. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200m. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
16. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
17. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
18. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/eh296.
19. WHO. Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries. Report of a WHO Expert committee. *WHO Tech Rep Ser*. 1993;831.
20. Silveira C, Abreu A. Reabilitação cardíaca em Portugal. Inquérito 2013-2014. *Rev Port Cardiol*. 2016;35(12):659-668.
21. Abreu A, Mendes M, Dore H, et al. Mandatory criteria for cardiac rehabilitation programs: 2018 guidelines from the Portuguese Society of Cardiology. *Rev Port Cardiol*. 2018;(article in press):11.
22. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure ( Review ) Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):Art. No.: CD003331. doi:10.1002/14651858.CD003331.pub4.Copyright.
23. Carvalho VO, Guimarães GV, Carrara D, Bacal F, Bocchi EA. Validação da versão em português do Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1):39-44. doi:10.1590/S0066-782X2009000700008.
24. Heitor MC, Canteiro MC, Ferreira JMR, Olazabal M, Maia O. *Reeducação Funcional*



*Respiratória*. 2<sup>o</sup> edição. Lisboa: Boehringer Ingelheim; 1998.

25. Riebe D, Ehrman JK, Liguori G, Magal M. *ACSM'S Guidelines for Exercise Training and Prescription*. 10th ed. (Riebe DR, Ehrman JK, Liguori G, Magal M., eds.). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2018.
26. Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(1):1-17. doi:10.1097/HJR.0b013e3283313592.
27. Pretto JJ, Braun GW, Guy PA. Using baseline respiratory function data to optimize cycle exercise test duration. *Respirology*. 2001;6(4):287-291. doi:10.1046/j.1440-1843.2001.00356.x.
28. Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2012;126(18):2261-2274. doi:10.1161/CIR.0b013e31826fb946.
29. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Heart*. 2007;93(10):1285-1292. doi:10.1136/hrt.2007.121558.
30. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511-522. doi:10.1183/09031936.05.00035005.
31. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1-31. doi:10.1183/13993003.00016-2016.
32. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338. doi:10.1183/09031936.05.00034805.
33. Olsson LG, Swedberg K, Clark AL, Witte KK, Cleland JGF. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: A systematic review. *Eur Heart J*. 2005;26(8):778-793. doi:10.1093/eurheartj/ehi162.
34. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure. *JAMA J Am Med Assoc*. 2009;301(14):1439-1450.
35. Minasian AGAG, Van Den Elshout FJJFJJ, Dekhuijzen PNRNR, et al. Pulmonary function impairment in patients with chronic heart failure: Lower limit of normal versus conventional cutoff values. *Hear Lung J Acute Crit Care*. 2014;43(4):311-316. doi:10.1016/j.hrtlng.2014.03.011.
36. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber

- quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-271. doi:10.1093/ehjci/jev014.
37. Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, Lewis GD. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *JACC Hear Fail*. 2016;4(8):607-616. doi:10.1016/j.jchf.2016.03.022.
  38. Puri S, Baker BL, Dutka DP, Oakley CM, Hughes JMB, Cleland JGF. Reduced Alveolar–Capillary Membrane Diffusing Capacity in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 1995;91(11).
  39. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-2219. doi:10.1093/eurheartj/eh151.
  40. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-117. doi:10.1164/rccm.166/1/111.
  41. Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangsnes E, Dickinson MG. Triangulating Clinically Meaningful Change in the Six-minute Walk Test in Individuals with Chronic Heart Failure : A Systematic Review. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2012;23(3):5-15.
  42. Van Den Berg-Emons R, Balk A, Bussmann H, Stam H. Does aerobic training lead to a more active lifestyle and improved quality of life in patients with chronic heart failure? *Eur J Heart Fail*. 2004;6(1):95-100. doi:10.1016/j.ejheart.2003.10.005.
  43. Cornelis J, Beckers P, Taeymans J, Vrints C, Vissers D. Comparing exercise training modalities in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.105.
  44. Haykowsky MJ, Daniel KM, Bhella PS, Sarma S, Kitzman DW. Heart Failure: Exercise-Based Cardiac Rehabilitation: Who, When, and How Intense? *Can J Cardiol*. 2016;32(10):S382-S387. doi:10.1016/j.cjca.2016.06.001.
  45. Gademan MGJ, Swenne CA, Verwey HF, et al. Exercise training increases oxygen uptake efficiency slope in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(2):140-144. doi:10.1097/HJR.0b013e3282ef19986.
  46. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation*. 1992;85(6):2119-2131. doi:10.1161/01.CIR.85.6.2119.
  47. Kaminsky DA, Savage PD, Callas PW, Ades PA. Lung function and cardiovascular risk: Effect of cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2010;30(6):384-390. doi:10.1097/HCR.0b013e3181d6f976.